

Nuevos avances en la identificación de pacientes con riesgo de muerte súbita

Epidemiología de la muerte súbita cardiaca

Carlo de Asmundis* y Pedro Brugada

Heart Rhythm Management Center, UZ Brussel-VUB, Bruselas, Bélgica

Palabras clave:

Muerte súbita cardiaca
Epidemiología
Incidencia
Prevalencia
Infarto agudo de miocardio

RESUMEN

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares en general y de las arritmias en particular, la muerte súbita cardiaca continúa siendo tanto un problema para el médico como un tema de salud pública de gran relevancia. Se estima que la incidencia anual de muerte súbita cardiaca en todo el mundo oscila entre 4 y 5 millones de casos al año.

La información disponible sobre las causas y los mecanismos del síndrome de muerte súbita cardiaca revelan que para reducirla será necesario desarrollar nuevos y múltiples enfoques, entre ellos técnicas epidemiológicas para abordar las características de riesgo específicas, la caracterización de los sucesos desencadenantes y la identificación de personas concretas con riesgo de responder mal a estos sucesos, así como métodos adecuados para evaluar la evolución clínica tras un episodio de muerte súbita cardiaca.

Epidemiology of Sudden Cardiac Death

ABSTRACT

Despite recent progress in the management of cardiovascular disorders generally, and cardiac arrhythmias in particular, sudden cardiac death remains both a problem for the practising clinician and a major public health issue. An estimate for global annual incidence of sudden cardiac death would be in the range of 4 to 5 million cases per year. Information about the causes and mechanisms of the sudden cardiac death syndrome suggests that a specific reduction will require the development of new and multifaceted approaches, including epidemiologic techniques to address risk characteristics specific to the problem; characterisation of triggering events and identification of specific persons at risk for responding adversely to these events; and methods of evaluating outcomes appropriate to the nature of sudden cardiac death.

Keywords:

Sudden cardiac death
Epidemiology
Incidence
Prevalence
Acute myocardial infarction

EPIDEMIOLOGÍA

La Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, define la muerte súbita cardiaca (MSC) como la muerte debida a cualquier cardiopatía que ocurra fuera del hospital, en una unidad de urgencias o a un individuo declarado muerto a la llegada al hospital. Además, la muerte debe ocurrir antes de transcurrida 1 h de la aparición de los síntomas. La MSC puede deberse a taquicardia ventricular/fibrilación ventricular, asistolias o causas no arrítmicas¹.

Se estima que la incidencia anual de MSC en el mundo ronda entre 4 y 5 millones de casos. Actualmente, la incidencia anual de MSC en Estados Unidos probablemente oscile entre 180.000 y 250.000 casos. Coincidiendo con el descenso de la mortalidad por coronariopatía, hay indicios de una disminución significativa de las tasas de MSC en

Estados Unidos durante la segunda mitad del siglo xx. Sin embargo, el alarmante ascenso en la prevalencia de obesidad y diabetes en la primera década del nuevo milenio, tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo, indica que esta tendencia tan favorable tiene poca probabilidad de perdurar. Es probable que presenciemos un resurgimiento de las coronariopatías y la insuficiencia cardiaca y, como consecuencia, habrá que afrontar la MSC como un problema mundial de salud pública. Existe también un reconocimiento creciente en lo que respecta a la necesidad de estratificación del riesgo y de las metodologías de prevención adecuadas. Todo ello requerirá un cuidadoso análisis prospectivo con estudios de cohortes que deben incluir a un importante número de sujetos y tener acceso a los grandes registros de ADN, suero y tejidos, que deben vincularse con bases de datos bien fenotipificadas.

*Autor para correspondencia: Heart Rhythm Management Center, UZ Brussels-VUB, Laarbeeklaan 101, 1090 Bruselas, Bélgica.
Correo electrónico: carlo.deasmundis@uzbrussel.be; carlodeasmundis@me.com (C. de Asmundis).

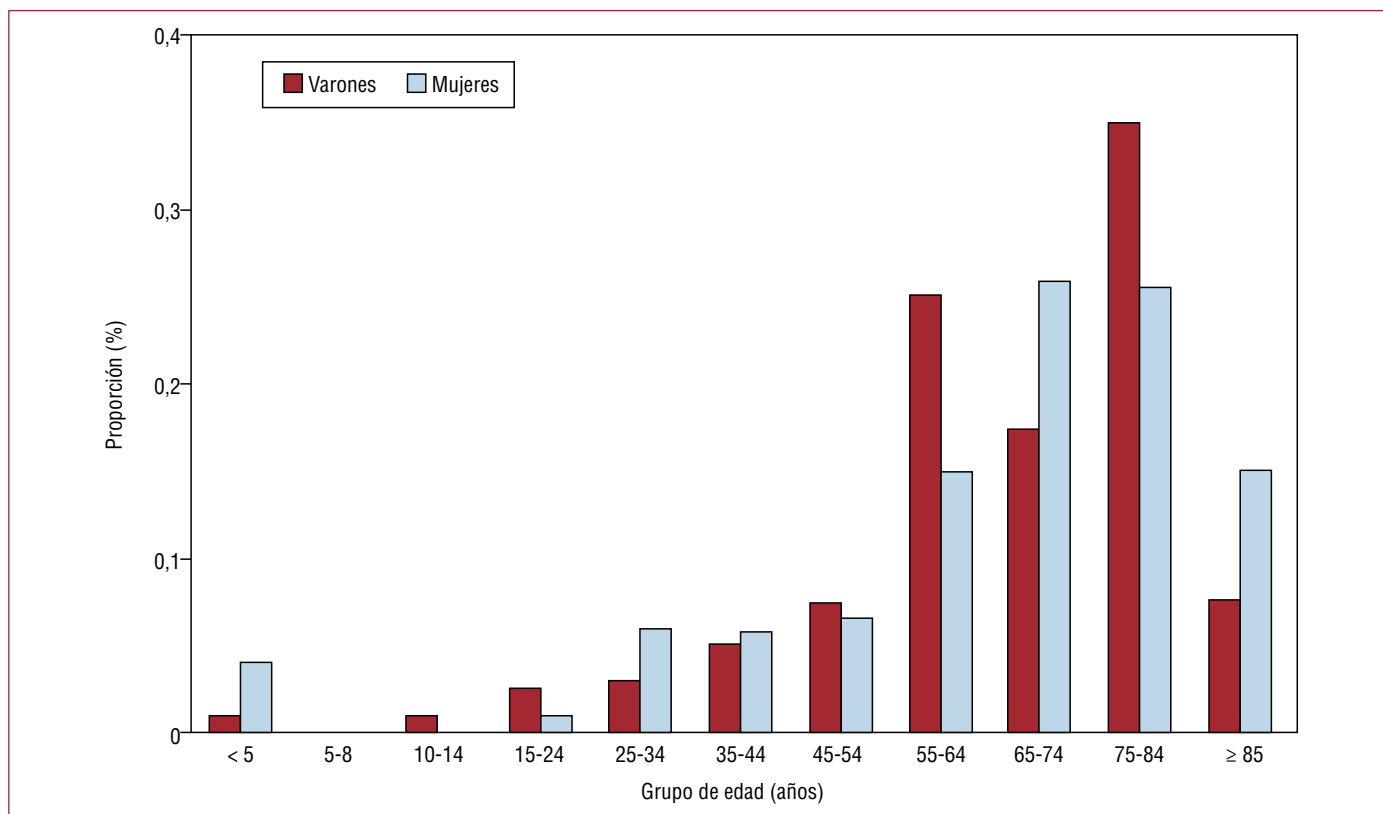


Figura 1. Composición de la muerte súbita cardiaca, basada en la edad y el sexo de la población y determinada prospectivamente. Adaptado de Chugh et al⁵.

La MSC es un importante problema de salud pública, aunque su incidencia en España sea inferior a la de otros países industrializados. Aproximadamente el 12% de todas las muertes naturales ocurren repentinamente, y un 88% de ellas son de origen cardiaco. Es el modo de fallecimiento para más del 50% de los pacientes con cardiopatía coronaria. Además, es la primera manifestación de cardiopatía en un 19-26% de los casos. Esta estrecha relación con la cardiopatía coronaria da lugar a que los factores de riesgo cardiovasculares sean también los factores de riesgo de la muerte súbita. Varios factores, tales como la actividad física o ciertas sustancias, pueden actuar como factores desencadenantes².

Existen dos picos bien establecidos en la prevalencia de MSC relacionada con la edad; uno ocurre en la lactancia y se refiere al síndrome de muerte súbita del lactante y el segundo se observa en la población geriátrica, entre los 75 y 85 años. Estas tendencias siguen perdurando (fig. 1)³. Straus et al⁴ calcularon en la población holandesa el incremento en la incidencia de MSC con la edad: desde 0,09/1.000 personas año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,07-0,13) entre los sujetos de 18-50 años de edad a 8,53/1.000 personas año (IC del 95%, 7,33-9,89) entre los ancianos de más de 80 años (fig. 1).

La muerte súbita del lactante es rara, y representa sólo el 10% de la mortalidad pediátrica después de 1 año de edad. El riesgo individual se calcula entre 1/20.000 y 1/50.000 por año. En el caso de una autopsia negativa respecto a anomalías en la morfología cardiaca, la causa más probable sigue siendo una arritmia ventricular primaria dañina y genéticamente determinada. La MSC debida a trastornos del ritmo cardiaco puede clasificarse como una complicación de una miocardiopatía (dilatada o hipertrófica) o como un canalopatía primaria sin cardiopatía estructural alguna. Las arritmias ventriculares primarias incluyen el síndrome de Brugada, el síndrome de QT largo, el síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimorfa inducida por catecolaminas.

La finalidad de este artículo es resumir el conocimiento actual sobre la epidemiología de la MSC.

ENFERMEDAD SUBYACENTE

La enfermedad clínica más comúnmente relacionada con la MSC es la coronariopatía, y aproximadamente un 80% de las MSC se atribuye a esta enfermedad⁵. La coronariopatía probablemente sea la afección que más contribuye a la MSC en la población general, un 80-85%. Entre un 10 y un 15% ocurre en pacientes con miocardiopatías de tipo miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, displasia arritmogénica del ventrículo derecho y enfermedades infiltrativas miocárdicas (sarcoidosis, amiloidosis). Dada la naturaleza ubicua de las enfermedades coronarias, es probable que haya un solapamiento significativo entre esta enfermedad y las miocardiopatías; es decir, habrá pacientes que tengan ambas condiciones y es probable que ambas etiologías contribuyan al riesgo de MSC. El intervalo 5-10% restante está compuesto de afecciones cardiacas congénitas estructuralmente anormales (anomalías coronarias, enfermedad cianótica/no cianótica) o de pacientes con un corazón estructuralmente normal pero eléctricamente anormal. Es probable que una porción de estos pacientes acaben sufriendo una cardiopatía estructural si sobreviven a la parada cardiaca súbita o esta se previene con éxito mediante una intervención. Además de las enfermedades genéticas relativamente raras, tales como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica, los pacientes cuya autopsia resulta negativa (no se identifica ninguna anomalía genética) tras la MSC pueden representar una parte mayor de este subgrupo (fig. 3). Basándonos en los conocimientos imperantes sobre la historia natural de la coronariopatía, son dos los mecanismos principales en las arritmias ventriculares mortales. Una isquemia coronaria aguda generalmente asociada con la rotura de placa y la oclusión de una o más arterias coronarias principales presenta mayor probabilidad de dar lugar a una taquicardia ventricular polimorfa. Es probable que tales pacientes presenten una función sistólica ventricular izquierda relativamente normal o una función ventricular izquierda ligeramente disminuida. Aquellos con miocardiopatía isquémica tras

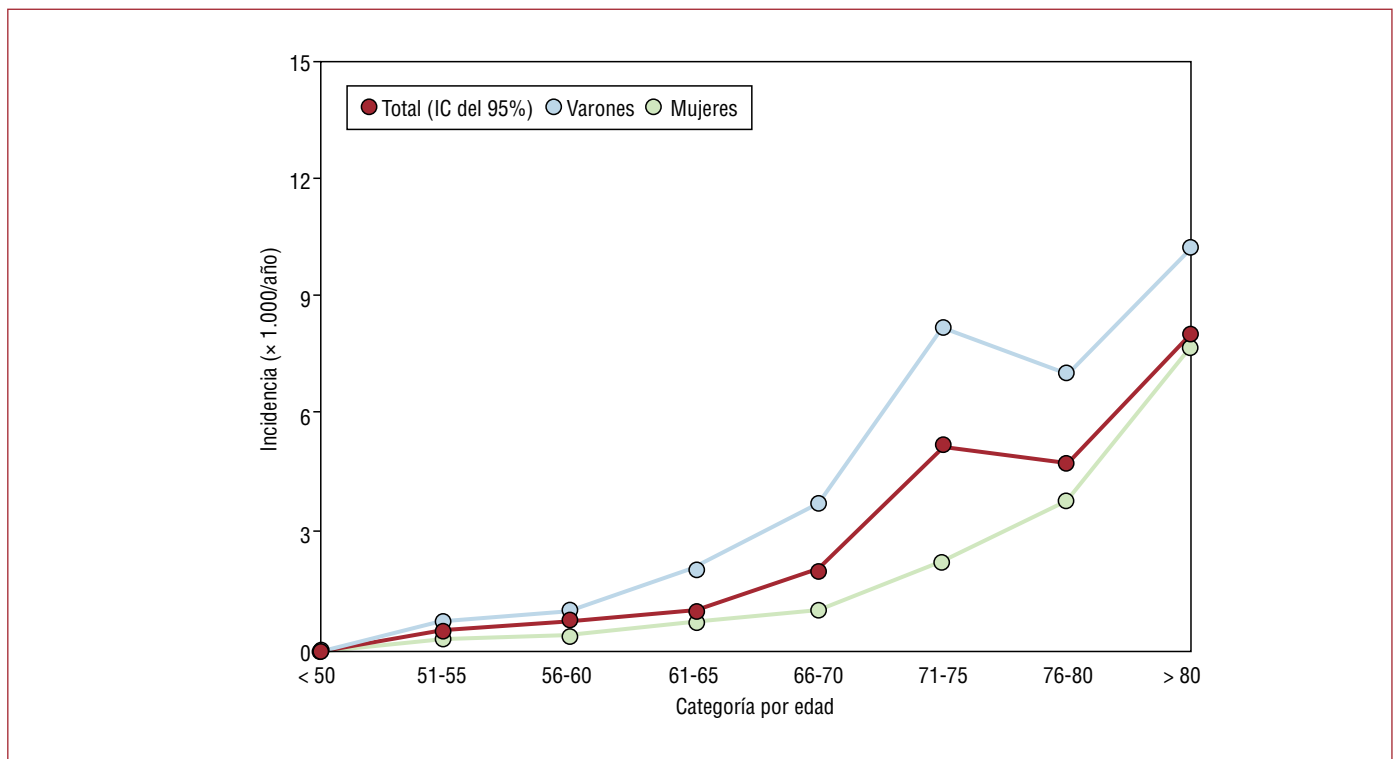


Figura 2. Tasa de incidencia de la muerte súbita cardiaca por edad y sexo. Adaptado de Straus et al⁴.

uno o más infartos de miocardio tienen mayor probabilidad de presentar taquicardias ventriculares monomorfas debidas a bucles de reentrada alrededor de las áreas de miocardio fibrótico. Cualquiera de las arritmias, si no se trata, degenerará con el tiempo a fibrilación ventricular. En un 10-15% de los pacientes, la muerte súbita se debe a algún tipo de miocardiopatía: miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, displasia arritmogénica del ventrículo derecho y enfermedades infiltrativas miocárdicas (sarcooidosis, amiloidosis). Dada la naturaleza ubicua de la enfermedad coronaria, es probable que haya un solapamiento significativo entre esta enfermedad y las miocardiopatías; es decir, habrá pacientes que tengan ambas enfermedades y es probable que ambas etiologías contribuyan al riesgo de MSC. El 5-10% restante de muertes súbitas ocurre en individuos con afecciones cardiacas congénitas estructuralmente anormales (anomalías coronarias, enfermedades con cianosis o sin ella) o en pacientes con un corazón estructuralmente normal pero eléctricamente anómalo. Es probable que en una porción de estos pacientes se desarrolle con el tiempo una cardiopatía estructural si sobreviven a la parada cardiaca o esta se previene con éxito mediante una intervención. Aparte de las enfermedades genéticas relativamente raras, tales como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica, el número de personas con autopsia negativa (no se identifica ninguna anomalía genética) tras MSC en este subgrupo puede ser superior a lo previsto con anterioridad⁶. De hecho, aunque puede que no sea cierto para todas las poblaciones, Behr et al⁷ estimaron que la incidencia era tan elevada como 11/100.000 en una encuesta epidemiológica de ámbito nacional sobre MSC realizada en Inglaterra, Reino Unido, entre individuos sanos con edades comprendidas entre los 16 y los 64 años. Ese estudio no evaluó todos los casos de MSC en la población en general; el análisis se limitó a casos de presunta MSC sometidos a examen post mórtem mediante un muestreo de las autoridades forenses del Reino Unido. Además, la incidencia probablemente sería superior si se hubiese incluido en el análisis a los grupos de edad más avanzada, que padecen la mayoría de las MSC.

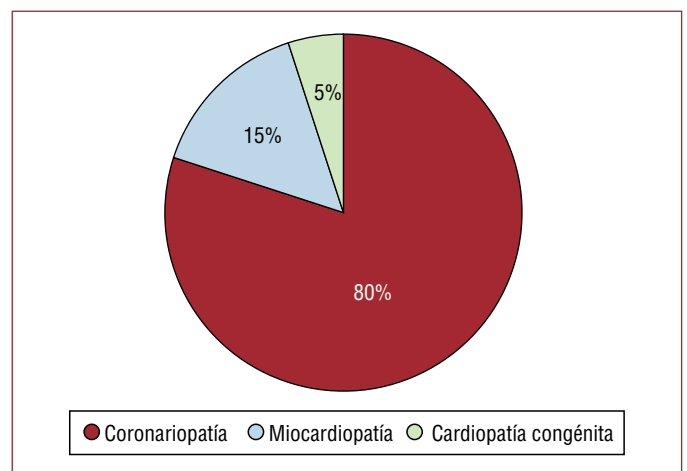


Figura 3. Epidemiología de la muerte súbita cardiaca.

La muerte súbita de causa no explicada también se denomina síndrome de fibrilación ventricular idiopática o de muerte súbita arritmica.

Alteraciones genéticas

Es posible que una proporción de estos pacientes presentasen trastornos monogénicos hereditarios, como síndrome de QT largo, síndrome de Brugada o taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica^{3,8-11}. En los casos de síndrome de muerte súbita del lactante^{3,4}, se han notificado defectos en el gen *SCN5A*, que también causa el síndrome de Brugada y el síndrome de QT largo. Se llevó a cabo un análisis molecular retrospectivo y post mórtem de la MSC con corazón estructuralmente normal basado en una serie de autopsias tras MSC procedente del Registro Edwards de enfermedades cardiovasculares en St. Paul, Minnesota, Estados Unidos. Mediante un enfo-

que basado en «genes candidatos», sólo 2 (17%) de 12 pacientes presentaban defectos identificables entre los cinco genes candidatos comprobados. Behr et al evaluaron a las familias de 32 sujetos con MSC no explicada. De las 32 familias, 7 (22%) presentaban una de estas afecciones cardíacas hereditarias: síndrome de Brugada ($n = 4$), enfermedad cardíaca electrofisiológica y estructural sin identificar ($n = 1$), distrofia miotónica ($n = 1$) y miocardiopatía hipertrófica ($n = 1$). Sin embargo, en 5 de los 7 probandos que condujeron a estas familias no se pudo identificar una anomalía genética. En el estudio de Minnesota, sólo en 3 (17%) de 18 casos había antecedentes familiares de MSC, lo que indica que es probable que la historia familiar sea un predictor fiable de riesgo clínico sólo en una minoría de los casos de muerte súbita sin explicar en la población en general^{12,13}.

Importancia del sexo y la edad

Al igual que la MSC en general, la muerte súbita no explicada parece ser más común entre los varones (intervalo de la media de edad, 24-32 años), con series de autopsias que notifican que entre el 63 y el 68% de los sujetos afectados son varones. Sin embargo, dado que la tasa total de mortalidad por MSC entre las mujeres es inferior, probablemente los casos de muerte súbita de mujeres no explicada constituyen una mayor proporción que entre los varones, en particular los adultos más jóvenes. En la serie de autopsias realizadas a 270 personas procedentes del Registro Edwards de MSC, el grupo de edad comprendida entre los 35 y los 44 años incluía a 72 pacientes, de los que 27 eran mujeres (el 32% de todas las mujeres) y 45, varones (el 24% de todos los varones)¹². Detallados exámenes cardiopatológicos revelaron diferencias significativas relacionadas con el sexo en la prevalencia de muerte súbita no explicada. La tasa de muerte súbita no explicada era significativamente mayor entre estas mujeres más jóvenes. Después de autopsia detallada, examen cardiopatológico y análisis de los hallazgos clínicos disponibles, el 50% de las mujeres presentaba MSC de etiología indeterminada, en comparación con un 24% de los varones. En otro estudio de mujeres aún más jóvenes, se examinó la información clínica de 852.300 reclutas mujeres, que se alistaron para recibir adiestramiento militar básico entre 1977 y 2001¹³. Durante este periodo, se produjeron 13 casos de MSC (mediana de edad, 19 años; el 73% de ellas, estadounidenses negras), que ocurrieron una mediana de 25 días después de ingresar para el adiestramiento. De ellas, 8 reclutas (53%) sufrieron muerte súbita no explicada, y se observó un origen anómalo de la arteria coronaria en 2 de ellas (13%). Por consiguiente, la muerte súbita no explicada fue la principal causa de muerte súbita no traumática entre las reclutas jóvenes durante el adiestramiento militar. Estos hallazgos indican que la carga total de la muerte súbita no explicada entre las mujeres más jóvenes podría ser mayor de lo previsto.

Análisis histológico

Es de crucial importancia realizar un cuidadoso examen histológico post mórtem de las personas fallecidas por muerte súbita con un corazón aparentemente normal⁹. Además de descubrir manifestaciones estructurales relativamente leves de afecciones raras como la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, es posible descubrir nuevos fenotipos. En las series de autopsias procedentes del Registro Edwards descrito anteriormente, se observó que varios pacientes con un corazón en apariencia estructuralmente normal presentaban anomalías histológicas compatibles con fibrosis miocárdica idiopática. Después de una caracterización detallada de este fenotipo en 6 pacientes¹⁴, se observó un aumento difuso pero heterogéneo del contenido de colágeno en el miocardio, preferentemente en la pared inferior del ventrículo izquierdo. El aumento del colágeno era exclusivamente intersticial, sin indicios de necrosis miocítica ni signos de miocarditis. El factor de crecimiento transformador β , estaba implicado como mediador de la fibrosis miocárdica idiopática, pero queda determinar los factores desencadenantes específicos, así como las vías de señalización subcelular.

Estratificación del riesgo

En años venideros, si la incidencia de fibrilación ventricular entre los casos de parada cardíaca sigue descendiendo y la incidencia de asistolia sigue subiendo, los avances en los esfuerzos de reanimación se centrarán probablemente en los mecanismos y el tratamiento de la asistolia. El importante objetivo de evitar la MSC, sin embargo, dependerá mucho del perfeccionamiento de las técnicas de estratificación de riesgos. Por consiguiente, el descubrimiento de nuevos marcadores para la estratificación del riesgo y métodos novedosos se ha convertido en la prioridad dominante de la investigación de la parada cardíaca súbita. También estamos aprendiendo que, si bien la disfunción ventricular izquierda grave es una variable predictiva útil para un subgrupo de pacientes propensos a la MSC en el futuro, la especificidad de este predictor es significativamente inferior a lo previsto y que debemos extender nuestra búsqueda más allá de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los estudios que utilizan la verificación basada en datos clínicos y hospitalarios de pacientes con MSC tendrán todavía un papel, pero es probable que las variables predictivas más significativas para la MSC se descubran a través de estudios prospectivos y de poblaciones amplias. Existen diversas variables predictivas clínicas y no clínicas que ya parecen prometedoras en estudios longitudinales de cohortes o poblacionales. Ejemplos específicos procedentes de estudios relativamente recientes son el diagnóstico de diabetes mellitus, la repolarización ventricular prolongada (intervalo QTc) en el electrocardiograma y un nivel socioeconómico bajo. Sin embargo, la MSC en pacientes con una coronariopatía previamente silente todavía constituye la mayor porción oculta del iceberg en la MSC. Los factores que determinan la rotura de la placa vulnerable han sido y son objeto de intensa investigación y probablemente ofrecerán resultados aún mejores en la búsqueda de los determinantes de la MSC. Está claro que los factores genéticos desempeñan un papel en que la MSC ocurra, y los avances rápidos en el campo de la tecnología genética apuntan a la disponibilidad inminente de posibles predictores genéticos. Para que la estratificación del riesgo de MSC sea completa, se debe tener en cuenta factores tan diversos como el genoma y el nivel socioeconómico. Todas estas variables predictivas, así como aquellas que se descubran en el futuro, requieren la validación en múltiples y variados grupos de individuos para garantizar su relevancia para todas las poblaciones. Esto sólo podrá lograrse mediante la creación de consorcios de investigación que reúnan bancos de ADN, suero y tejidos vinculados a bases de datos bien fenotipificadas. Los desencadenantes de la MSC son dinámicos y esquivos, e investigarlos requerirá un cambio de atención hacia entidades menos cuantificables como los factores psicosociales y las anomalías del sueño. Es posible lograr el objetivo final, evitar la MSC, mediante un refinamiento continuo y concentrado de las complejas interacciones entre el sustrato (ya sea el fenotipo o el genotipo) y las manifestaciones clínicas, particularmente en el contexto de la población general.

CONCLUSIONES

La MSC se debe a multitud de causas que varían con la edad. Las enfermedades eléctricas hereditarias son la causa más frecuente en sujetos jóvenes (menores de 40 años), mientras que la enfermedad coronaria continúa siendo la causa más frecuente a mayor edad. Las campañas de prevención de la muerte súbita tienen que tener en cuenta estas etiologías para desarrollar programas eficaces.

CONFLICTO DE INTERESES

Pedro Brugada ha recibido becas y honorarios de Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Ela Medical, Medtronic y St Jude Medical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death: implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation*. 1996;93:519-24.
2. Jaume Marrugat, Roberto Elosua, Miguel Gil. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:717-25.
3. Gerber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Secular trends in deaths from cardiovascular diseases: a 25-year community study. *Circulation*. 2006;113:2285-92.
4. Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, Lei van der J., Stricker BHCh, Surkenboom MCJM. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:98-102.
5. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1268-75.
6. Arking DE, Chugh SS, Chakravarti A, Spooner PM. Genomics in sudden cardiac death. *Circ Res*. 2004;94:712-23.
7. Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, et al; Sudden Arrhythmic Death Syndrome Steering Group. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*. 2003;362:1457-9.
8. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:709-23.
9. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102:649-54.
10. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345:1473-82.
11. Wisten A, Forsberg H, Krantz P, Messner T. Sudden cardiac death in 15-35-year olds in Sweden during 1992-99. *J Intern Med*. 2002;252:529-36.
12. Chugh SS, Chung K, Zheng ZJ, John B, Titus JL. Cardiac pathologic findings reveal a high rate of sudden cardiac death of undetermined etiology in younger women. *Am Heart J*. 2003;146:635-9.
13. Eckart RE, Scoville SL, Shry EA, Potter RN, Tedrow U. Causes of sudden death in young female military recruits. *Am J Cardiol*. 2006;97:1756-8.
14. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1161-6.